

Biocompatible particles and cloth-like article made therefrom

Publication number: JP1502642T

Publication date: 1989-09-14

Inventor:

Applicant:

Classification:

- international: A61L27/00; A61C8/00; A61F2/00; A61F2/28;
A61F2/30; A61L27/02; A61L27/12; A61C8/00;
A61F2/00; A61F2/28; A61F2/30; A61L27/00; (IPC1-7):
A61L27/00

- european: A61C8/00E; A61F2/00H; A61F2/28; A61F2/30C;
A61K6/033; A61L27/02; A61L27/12

Application number: JP19870503806 19870605

Priority number(s): US19860872617 19860609

Also published as:

W O8707495 (A1)
E P0310623 (A1)
US 4839215 (A1)
G B2212488 (A)
E P0310623 (A4)

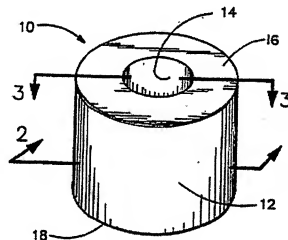
more >>

Report a data error here

Abstract not available for JP1502642T

Abstract of corresponding document: **US4839215**

Biocompatible particles and an article incorporating a plurality of such particles is disclosed. The particles can have means for interconnecting such as an aperture for stringing the particles on a filament or interlocking external shape. A plurality of particles, with or without means for interconnecting, can be fashioned into an article by interconnecting the particles with a flexible material. When the particles have a means for interconnecting, the plurality of particles can also be interconnected by a rigid material. The particles or plurality of interconnected particles are useful for medical, dental or veterinary or biotechnical applications, such as bone, tooth or skin implants, including alveolar ridge augmentation, or as a growth substrate material. Any biocompatible material can be used, including ceramics such as hydroxylapatite.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

⑤ 日本国特許庁(JP)

⑥ 特許出願公表

④ 公表特許公報(A)

平1-502642

⑦ Int. Cl.⁴
A 61 L 27/00

識別番号

庁内整理番号
J-6971-4C
K-6971-4C

審査請求 未請求
予備審査請求 有

⑧ 公表 平成1年(1989)9月14日

部門(区分) 1(2)

(全18頁)

⑨ 発明の名称 生体適合性粒子及びそれから作られた布状製品

⑩ 特 願 昭62-503806

⑪ 出 願 昭62(1987)6月5日

⑫ 翻訳文提出日 昭63(1988)12月9日

⑬ 国 際 出 願 PCT/US87/01395

⑭ 国際公開番号 WO87/07495

⑮ 国際公開日 昭62(1987)12月17日

優先権主張 ⑯ 1986年6月9日 ⑰ 米国(U.S.) ⑱ 872,517

⑲ 発 明 者 スターリング, エル. ブライア アメリカ合衆国コロラド 80403, ゴールデン, ブターミガン ス
ン トリート 317

⑲ 発 明 者 ステファン, ジェームズ イー アメリカ合衆国コロラド 80004, アルヴアーグ, ライト ストリ
ート 6010

⑲ 出 願 人 セラムド コーポレイション アメリカ合衆国 コロラド 80228 レイクウッド スイート 108
ウエスト チェグー ドライブ 12860

⑲ 代 理 人 弁理士 矢野 敏雄

⑲ 指 定 国 AT, AU, BE (広域特許), BR, CH, DE, DK, FI, FR (広域特許), GB, IT (広域特許), JP, K
R, NL, NO, SE

最終頁に続く

説 明 書 の 概 要

1. 組織多様に有用な粒子であり、当該粒子は生体適合性粒子で他の生体適合性粒子との間の相互凝結の手段を持つものである。
2. 当該粒子が貫通孔を持つ請求の範囲第1項記載の粒子。
3. 当該カルシウムを含む請求の範囲第1項記載の粒子。
4. ハイドロキシアパタイト、無機三カルシウム、及びそれらの混合物から成るグループから選択された無機カルシウムを含む請求の範囲第3項記載の粒子。
5. ハイドロキシアパタイトを含む請求の範囲第4項記載の粒子。
6. 無機三カルシウムを含む請求の範囲第4項記載の粒子。
7. ビロ無機カルシウム、無機入カルシウム、カルシウム・フロアアパタイト、無機四カルシウム、炭酸カルシウム、無機五カルシウム、アルミナ、ゼルコニア、無機カルシウムガラス、ガラス質炭素、炭素質炭素、炭化ケイ素、及び珪化ケイ素から成るグループから選択された材料を当該粒子を含む請求の範囲第1項記載の粒子。
8. 当該粒子が一つの貫通孔を持つ請求の範囲第2項記載の粒子。
9. 理論密度の約95%以上の密度を持つ請求の範囲第4項記載の粒子。
10. 理論密度の約95%以上の密度を持つ請求の範囲第9項記載の粒子。
11. 理論密度の約98%以上の密度を持つ請求の範囲第4項記載の粒子。
12. 長さの約3000Å以下の請求の範囲第1項記載の粒子。
13. 長さの約1000Å以下の請求の範囲第1項記載の粒子。
14. 直径の約3000Å以下の請求の範囲第1項記載の粒子。
15. 長さの約1000Å以下の請求の範囲第1項記載の粒子。
16. 長さの約225Åから約2000Å以下の請求の範囲第1項記載の粒子。
17. 当該貫通孔の約425Å以上の直径を持つ請求の範囲第2項記載の粒子。
18. 当該貫通孔の約500Å以下の直径を持つ請求の範囲第2項記載の粒子。
19. 当該貫通孔の約150Å以上の直径を持つ請求の範囲第2項記載の粒子。
20. 疎水度が少なくとも4ポンドある請求の範囲第1項記載の粒子。
21. 長さの約3000Å以下、直径の約3000Å以下、疎水度が少なくとも4ポンドある請求の範囲第1項記載の粒子。

- り、当該貫通孔が約500ミクロン以下の厚様を持つ請求の範囲第2項記載の粒子。
22. 破砕角度に方向性のある請求の範囲第1項記載の粒子。
23. セラミツク、金属、ポリマー、及びそれらの組み合わせから成るグループから選択された生体適合性材料を含む請求の範囲第1項記載の粒子。
24. 当該金属がコバルト、チタン合金、タタン合金、タンタル、タンタル合金、及びステンレス・スチールから成るグループから選択されている請求の範囲第23項記載の粒子。
25. 当該ポリマーがポリメタクリレート、ポリプロピレン、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリラクトア・ポリマー、アクリル、コラーゲン、及びポリグリッド・ポリマーから成るグループから選択されている請求の範囲第23項記載の粒子。
26. 直径が約3000ミクロン以下で貫通孔のあるセラミツク粒子。
27. 当該粒子が一つの貫通孔を持つ請求の範囲第26項記載の粒子。
28. 全面プレスによつて形成された請求の範囲第26項記載の粒子。
29. 押し出し成形によつて形成された請求の範囲第26項記載の粒子。
30. 2面の円筒円筒面と決まる円筒形の数の形をした多数の生体適合性粒子。
41. 相互連結されていて貫通孔のある多数の生体適合性粒子。
42. 柔軟に相互連結された多数の生体適合性粒子。
43. 生体適合性の柔軟な連結材料で相互連結された請求の範囲第42項記載の粒子を含む製品。
44. 当該の各粒子が貫通孔を持つ請求の範囲第43項記載の粒子。
45. 当該の柔軟な材料が当該各粒子の貫通孔を通り相互連結された粒子の子線を作っている細糸を含む請求の範囲第44項記載の粒子。
46. (a) 当該各粒子の貫通孔を通る第1の細糸上に位置する貫通孔のある生体適合性粒子多数を各ストランドが含んでいる多数のストランド、及び
(b) 当該の多数のストランドを相互連結している材料を含むことを特徴とする製品。
47. 当該の多数のストランドを相互連結している前記材料が第2のファイメントを含む請求の範囲第46項記載の製品。
48. 当該の第2のファイメントがその上に生体適合性で貫通孔のある粒子多数を持つている請求の範囲第47項記載の製品。
49. 生体適合性材料のウェブに結合された多数の生体適合性粒子を含む製品。
50. 貫通孔のある直径が約3ミミ以下のセラミツク粒子を製造する方法にかいて、
柔軟なセラミツク前駆体物質多数を形成させ、
貫通孔を形成するためのマンドレルを中に持つ金型のくぼみを用差し、
当該粒子を当該くぼみに入れ、
当該くぼみの中の当該粒子に約10000psi以上の圧力を加えて生成形体を作り、
当該生成形体を少なくとも90%の焼き固まりを得るだけの温度で焼結して当該セラミツク粒子を作ることと特徴とする、貫通孔のあるセラミツク粒子の製造法。
51. 貫通孔のある直径が約3ミミ以下のセラミツク粒子を製造する方法にかいて、
セラミツク前駆体物質で押出し可能なスラリーを形成させ、
当該前駆体物質を押し出してチューブ状の形にし、この場合当該チューブは、直径が約3ミミ以下で中心に穿孔があり、
当該の押し出されたチューブを約3ミミ以下の長さに切り分け、
当該前駆体物質がセラミツク材料と成り、当該セラミツク材料が少なくとも90%以上の焼き固まりを達成するのに十分な温度と時間で当該前駆体物質を焼結することと特徴とする、貫通孔のあるセラミツク粒子の製造法。

52. 貫通孔のある直径が約3mm以下のセラミック粒子を製造する方法において、

セラミック結晶物質からセラミックを形成させ、

当該前駆物質を直径が約3mm以下の円筒状の形に調製し、

当該前駆物質がセラミック材料となり、当該セラミック材料が少なくとも90%以上の焼き締まりを達成するのに十分な時間当該セラミックを焼結することを特徴とする貫通孔のあるセラミック粒子の製造法。

53. 貫通孔のある直径が約3mm以下のセラミック粒子を製造する方法において、

セラミック前駆物質から射出成形可能なセラミックを形成させ、

当該セラミックを使って直径が約3mm以下の円筒状の形をした生成形体を射出成形し、

当該生成形体がセラミック材料となり、当該セラミック材料が少なくとも90%以上の焼き締まりを達成するのに十分な温度と時間で当該生成形体を焼結することを特徴とする、貫通孔のあるセラミック粒子の製造法。

54. クレア状の製品を製造する方法において、

貫通孔のある直径が約3mm以下のセラミック粒子多数を用出し、

柔軟な材料を当該粒子の貫通孔に通すことにより、

て、

相互連結の手段を持つ直径が約3mm以下の軟弾性度が少なくとも約4ギンパの多数のセラミック粒子を骨髄と粘着の下で歯のさい再吸収された隆起の上に挿入することを特徴とする、歯槽隆起の増大方法。

55. 生物学的に移植された生体適合性粒子の移動を最小限にする方法において、

相互連結の手段を持つ多数の生体適合性粒子を用出し、

当該多数粒子を移植することを特徴とする、生物学的に移植された生体適合性粒子の移動を最小限にする方法。

60. ヘイドロキシアパタイト組織において、

ヘイドロキシアパタイトを含むセラミックを挿入することにより生成形体組織を作り、

組織密度の少なくとも90%の密度を持つ組織を作るのに十分な時間で当該組織を焼結することを特徴とする方法によって作られたヘイドロキシアパタイト組織。

61. 皮下状態に包まれた相互連結の手段を持つ多数の生体適合性粒子。

62. 相互連結の手段を持つ多数の生体適合性粒子を含む細胞培養実。

セラミック粒子のストランドを作り、

当該セラミック粒子のストランドをクレア状の製品の形に作ることを特徴とする、クレア状製品の製造法。

65. セラミック製品を製造する方法において、

貫通孔のある平均直径が約3mm以下のセラミック粒子多数を用出し、

当該粒子を柔軟な生体適合性材料のクレアに散布することにより当該クレアの上に当該粒子の層を作り、

当該粒子の層を当該柔軟材料のクレアに結合することを特徴とする、セラミック製品の製造法。

56. 生物学的組織を移植する方法において、

直径が約3mm以下、硬弾性度が少なくとも4ギンパで貫通孔のある多数のセラミック粒子を生物学的組織の中に移植することを特徴とする、生物学組織の移植方法。

57. 生物学的組織への移植方法において、

各粒子が直径が約3mm以下で柔軟な材料が当該セラミック粒子を他の当該セラミック粒子の少なくともひとつに相互連結している多数のセラミック粒子を含む製品を用出し、

当該製品を当該生物学的組織に移植することを特徴とする、生物学組織への移植方法。

58. 歯のさい隆起の歯槽隆起を増大させる方法において、

明 細 書

生体適合性粒子及びそれらから作られた形状製品

発明の分野

本発明は生体適合性粒子及びそれらの粒子を多数導入した製品に關するが、特に小さな相互に連結可能な生体適合性粒子と、歯又は骨の移植片、補綴物、及び生物工学的応用に於ける生体内又はガラス器具内の成長高質としてのその使用に關保している。本発明は又、歯通し、歯槽、詰め、詰め、コープ、クロフニス、歯槽、不織布、膜、シートなどの形態にした生体適合性粒子にも關保している。

発明の背景

生物学的移植片、歯槽、生体内あるいはガラス器具内の成長高質として使われたとき重大な相対反応を惹起させないという要求での生体適合性を持つために、医学、歯学、生物工学、獣医学の応用において有用な材料が数多く存在する。そうした材料を獣医学、歯学、外科手術で使用する場合は、特にそのひとつは、セラミックス、金属、プラスチック、複合材料など、多くのものが柔軟性に欠け、硬いことである。このため、多くの場合補綴物や移植片を正しくは噛み込みに手術中に研削したりのごときで切断したりして整形する必要がある。E.Fisher-Brandies, "The Resorption of the Alveolar Ridge", Quintessence International, Vol. 12, 1985, 827-831 の 828 ページ、あるいは別の方面

として、形と大きさの異なる補綴物や移植片を多数用意し、手術が終了した後に外科医が望ましい形と大きさを選べるようにする必要がある。これらの方法では型取りおよび/または補綴物や移植片の選択のため手術時間が長くなるので、一般的に手術の危険度が大きくなり、費用が増大する。

そうした変形や選択の必要をなくすために、ある種の歯科や外科手術の移植・補綴では各粒子の大きさが数ミクロンから数ミリの大きさの粒子の塊を使う方法がある。そうした方法のひとつは1978年7月4日に Jacobs に対して発行された米国特許第4,097,935号明細書に記載されているもので、セラミック粒子の塊を重合性樹脂材料などのより硬く、表面により硬くなる材料で被覆する方法である。この技術はしかし、移植片の中に骨や組織の内部成長のための隙間が数多く直ちに空になる場合や、移植片に柔軟性が与えられる場合、あるいは樹脂材料の分解又は再吸収による収縮および/または圧縮を最小限又は排除することが望まれる場合には適用できないかもしれない。強い塊が破壊されるとしてやけどなどによる圧迫で周囲の軟組織が裂け、疼痛やバグテリアの成長場所になる可能性もある。さらに Jacobs の特許は許多孔質の補綴物にドリルで機械的切面を穴を開けて多孔性を増すことを明示している。Jacobs の特許は相互に連絡可能で、あるいは柔軟に連結している粒子について明示していない。

硬と重合してマテリアルを作ることにより埋入場所にある程度まで貯留させるという方法が試みられてきた。Alveolar Ridge Augmentation in Edentulous Patients of 22 ページにある Victor J. Matkoks の "Newer Clinical Applications of Dureplast" (デュラペイトの新しい臨床的応用) を参照。粒子の移動を最小限にするもうひとつの方法として粒子をチューブの構造の中にカプセル化する方法があり、R.K. Gough の "Comparison of Collagen Container and Uncontained Implants of Hydroxyapatite" (ハイドロキシアパタイトの移植片でコラーゲンを含むものと含まないもの比較) Journal of Dental Research, Vol. 65, p.336 (要約のみ) に記述されている。この方法はしかし、粒子と宿主の組織との間に組織の内部成長と比べて比較的良好な隙間を設けることになり、粒子の塊の中に組織が内部成長するの遅れる可能性がある。外科医は手術の隙又は手術中にチューブの中身を詰めるか、あるいは適切な大きさを選択できるようにチューブの中身の入ったチューブを多層層用する必要がある。チューブが割れて中の材料が失われる可能性もある。

骨格隆起の増大などの応用では二つの場合を考慮する必要がある。すなわち、機械的強度を与えるということと、内部成長の場を粒子の間又は粒子内部の穴などとして与えるということである。現在までのところ、移植された粒子を固定する主な方法は粒子の外

その他の応用では、粒子は硬化又は凝固増殖材料と粒子の塊の中に置かれ、宿主の組織が移植片の材質の中に成長していく。やがてしつかりした構造になる。こうした技術のひとつは骨格隆起の増大に使われている。この技術では、セラミックの粒子（しばしばハイドロキシアパタイト）が適切な外科的準備の後で、できれば血漿か生理食塩水に入れて注射器で注入される。注射器による注入が可能なのは、粒子が流動可能で、すなわち流動性の塊は一定の流動体としてふるまうべきからである。これらの粒子の流動体的な性質は、移植を容易にするばかりでなく、セラミック材料の塊を望みの形に形成することも可能にする。しかし残念なことには、この流動体的な性質のために外科技術上特別な注意を払う必要がある。原知の最善の技術をもつてもとに粒子が移動してしまう（込む場所以外の所へ動いてしまう）。こうした移動は移植部位が機械的圧迫を受ける場合には特に問題になる。宿主の組織が移植材料の中に成長していくには時間がかかるので患者は流動体的な移植片に圧迫を加えるのを控えなければならないが、骨格隆起の増大の場合にはそのために痛みから失事や運動が長期間隔（ことが多く、また、多くの場合スプリント）を解用しなければならない。Review of Clinical Experiences, Supplement 2 567-575。

上記のように、セラミック粒子を生体食塩水又は血

漿での成長である。移植材料の中に組織を内部成長させる必要に応えて、組織が内部成長できる場として多孔質構造を持つセラミック粒子の開発が進められた。しかしながら現在までのところ内部成長の場を与えるかどうかは材料の強度の面で有害な影響を及ぼしている。骨格隆起の内部成長の場を与える試みは、1978年4月17日 White 等に発行された米国特許第3,890,107号明細書、及び1978年12月30日 Ray 等に発行された米国特許第3,925,971号明細書に記載されているが、その中では多数の穴のある構造のセラミック粒子が明示されている。この種の多孔性を有する粒子は20-25ミクロンの大きさの場合典型的には約0.8mm (0.4mm) の破砕強度がある。この破砕強度はこのような大きな多孔性を持たない粒子の破砕強度（典型的には約5mm (2.3mm) である）より1.5mm (0.8mm) である（それ以上）。）に比べてかなり小さい。さらに、この方法で形成される穴の大きさと形は粒子の最終形態の面状と異なる層状生物の骨格材で決定されるので、自然界でたまたまみつけれられる形に似る。これらの材料は移植片の移動の問題を解決するのに適していない。

多孔性を与えるもうひとつの方法は粒子の作成時の圧縮条件を調節することである。1985年3月8日 Matkoks に発行された米国特許第4,503,157号明

導管に配設されているように、機械強度や圧力などの加工条件を調節することによりセラミックの微孔構造に影響を与えることは可能である。こうした方法は、筒みの形や大きさの調節を伴う必要がなく、さらに、微孔の性質や影響を与えるには結晶サイズやセラミックのその他の性質にも影響を与えざるを得ない。多孔性を与える別の方法として、原料の間に粒子をトラップして粒子の集積を作つておくやり方もある。この方法では、筒孔の大きさと密度をうまく調節することが可能らしい。

以上に記した事情により、組織内に移植でき、固定し、変形がやりやすく、しかも移植部位からあまり移動せず、移植後に圧縮しないような生体適合性の製品が必要である。さらに、移植時に筒みの形への固定や変形が容易にできる生体適合性の製品が必要である。しかも、強度が大きく、機械的圧迫にさらされても移植部位から移動しにくい生体適合性の材料が必要である。又、組織の内側成長を容易に許し、しかも、膜強度の大きき生体適合性の移植材料が必要である。

発明の要約

本発明は膜移植と組織移植に有用な粒子を含むが、該粒子は生体適合性を持ち、他の生体適合性の粒子と連絡するものけを有している。

本発明のもうひとつの具体例は、一つ以上の貫通孔を持つか又は相互にみかみあう形をした生体適合性の粒

子を含む。

本発明のもうひとつの具体例は、直径が約3000マイクロナード(ミクロン)より小さくて貫通孔のあるセラミック粒子を含む。

本発明のもうひとつの具体例は網状の製品を含む。この網はシート又はフィルムを含む又は多数のストランドを含むことがありうるが、そのストランドは貫通孔のある生体適合性の粒子多数を含み、各粒子はそれぞれ貫通孔を通るフィラメントに位置決めされている。多数の連絡用のフィラメントがこれらのストランドを相互に連絡している。

本発明のもうひとつの具体例はリニア状の製品を製造する工程を含む。この工程は貫通孔のある連絡物3ミリ(mm)以下のセラミック粒子を供給することが含まれる。しきやかき材料を含む粒子の貫通孔を通し、セラミック粒子のストランドを形成する。このセラミック粒子のストランドからさらにリニア状あるいはローブ状のセラミック製品を形成する。

本発明のもうひとつの具体例は生物学的組織移植の方法を含む。この方法では、生体適合性で直径約3mm以下の、膜強度が少なくとも4ポンドの多数のセラミック粒子を移植する。

図面の簡単な説明

第1図は貫通孔のある1個の粒子の側視図；

第2図は第1図の粒子を2-2の線に沿つて示す水平

断面図；

第3図は第1図の粒子を3-3の線に沿つて示す垂直

断面図；

第4図はストランドを通した貫通孔のある粒子多数から成る膜状製品の側視図；

第5図は相互に連絡された粒子でできた膜状方向のストランド多数から成るローブ状製品の平面図であり、この場合各層はひとつつ外側の層よりも突き出ている；

第6図は載下状の構造体の中心に置かれた多数の粒子の平面図であり、この粒子を示すため載下の一部が切り取られている。

詳細の説明

本発明は、移植片、成長誘導、あるいは他の医学、歯学、生物工学的応用に使うための生体適合性の材料の供給に係る。この材料は柔軟な形態をとることができるので、必要に応じて、膜、シート、生物工学的あるいは組織成長の用途に合わせて材料を容易に変形できる。本発明は連絡のためのしきけを持つ粒子が含まれる。又、粒子に連絡のためのしきけがあるかないかにかかわらず連絡されている多数の粒子も含める。

ひとつの実施例では、この材料は粒子同士を連絡する手段を持つ粒子の形でできる。連絡するとはすなわち、望みの場所以外に粒子が移動するのを抑えるために粒子の相対的な運動を制限するのである。粒子を相互に連絡する手段としては粒子を貫く貫通孔(連絡線

体をそこに通せるか又はそこに入るられる)、及び相互にみかみあうような粒子の外形が含まれる。このようにして、本発明により、相互に連絡できるようにした粒子がもたらされる。ここで強調すべきことは、粒子は連絡のためのしきけを持つてはいるが、こうした連絡をしなくてもこれらの粒子に使用があるということである。例えば、貫通孔のある粒子は、みかみ通す、フットする、適合材料に入る、あるいは以下に詳述される他の手段によつて粒子を連絡するのに貫通孔を利用するため、相互連絡に連している。しかしながら、そうした相互連絡が利用されないときでも粒子が相互連絡の手段を持つていることは有用である。なぜなら貫通孔が有する制御可能な内側成長の場を組織に与えるからであり、特に多孔性粒子などの相互連絡の手段を欠く粒子と比較して、粒子の強度をひどく低くなく組織内側成長の場をもたすのに使用できるからである。

本発明は又、相互に連絡された多数の粒子が含まれるが、それはこれらの粒子の全部又は一部が相互連絡の手段を持つているか、あるいは全部または一部は関係がない。相互連絡はリニアの中への分散、線形、あるいは螺旋状にすてできる。リニアは、ポリマーフィルムなどのようなフィルム又はシート、フェルトや不織布などのように不規則に連絡された多数の繊維、あるいは又、線られたか、グロッケット済みか、編み

屈か、妨がれてゐるか、又はコアト端みのウレエなどのように組織的に通断された繊維、フィラメント又はストランドでもありうる。相互連絡の形態は組織又はロープ状でもありうる。相互連絡は、粒子をポリマーなどのような柔軟な材料でできた隙や径の中に分散させることによつて達成できる。粒子が相互連絡のための手段を持つ場合は、硬化可能な樹脂材料などのような硬い材料の中に分散させることによつても相互連絡ができる。尚ほしくは組織の内面成長を透過させるような材料の膜下に粒子を閉むか又は包むことができる。

本発明の個々の粒子と相互連絡された多数の粒子は多くの利点を持つてゐる。これらの粒子は以前は非多孔性で真通孔のない粒子でしか作られなかつたような大きさの球状強度を持ち、望ましい程度、浸透度、速度、種類、組織の内面成長を得るために好ましく大きな真通孔を持つことができる。外表面と内面表面を持つこれらの粒子は組織の内面成長の場合に余分に提供されるし、組織が粒子を真通孔で成長させることにより従来の中身の詰つた粒子に比べて十分利した長がで、移動しにくくなる可能性がある。ウレエ又は布状のセラミック製品はセラミック粒子の移動を抑えて固定させると共に、整形、切断、融合ができるので手術前あるいは手術中に材料を移植部位に適合させることができる。

固形であるポリマーすべてを含む。生体適合性材料の中でも好ましいのはセラミック材料、さらに好ましくは燐酸カルシウム材料、最も好ましいのはハイドロキシアパタイトである。

本発明の1つの特徴によれば、真通孔のあるセラミックまたは生体適合性材料の粒子で直径が約1ミリ以下の球形円筒形をしたものを提供する。「真通孔のある」とは、粒子が粒子本体を貫く(少なくとも一つの機械的に形成された穴又は通路を持つ)という意味である。真通孔のある粒子として好ましいのはボーズ又はトーマスの形をしたものである。

真通孔は機械的に形成されるが、機械的とはつまり、圧縮プレス、押し出し、鋳造、アブレーション、あるいは陽極工工程のドリルや切削の必要のないように除去可能な材料の周りに形成するなど、機械的工工程によつて真通孔が作られるということである。粒子はセラミック又は生体適合性材料がそれだけ持つてゐる望ましい性質、例えば生体適合性、融安定性、化学安定性、熱及び電気絶縁性、強度などを持つように製造される。真通孔のある粒子は従来の多孔性粒子に比べてより優れた性質の性質を持つてゐる。例えば、本発明によれば、ハイドロキシアパタイトから作られた粒子は破断強度が約1ギンパ(45kg)よりも大きく、一般に約4ギンパ(1.8kg)から約18ギンパ(8.2kg)の間である。個々の粒子の破断強度は粒子

本発明の粒子は生体適合性の材料で作られてゐるが、その理由はこれらの粒子が骨や歯の移植又は補綴などのように医療学、生物工学、歯学、又は医学での使用を意図されているからである。本明細書中で使われている「生体適合性」とは、意図された用途に關しては特に、生体に対して有害な影響がないという意味である。手術や移植においては「生体適合性」とは実際のK重大な拒絶反応がないという意味である。本明細書では多くの生体適合性材料が使用できるが、その中に含まれるものとして、ハイドロキシアパタイトのような燐酸カルシウム、セラミック材料、及びウレエトコライト(ペーパ)のような燐酸三カルシウム、燐酸カルシウム、燐酸八カルシウム、燐酸セリウム、燐酸プロメチウム、燐酸コバルチウム、性のセラミック材料、例えば燐酸カルシウム、燐酸セリウム、アルミナ、ジルコニア、例えば燐酸カルシウムガラス生体適合ガラス、ガラス質炭素及び熱分解炭、金属、例えばステンレススチール、チタン、チタン合金、タングステン、チタン合金、コバルト-クロム合金燐酸セリウム、例えばポリメタクリレート、ポリマー、ポリプロピレン、ポリウレタン、ポリブタジエン(ポリブタジエン)、ポリシリカ(ポリシリカ)、ポリシリカ、ナイロン、アクリル、コラーゲン、上記あるいは類似した各種可能材料の混合物がある。本明細書中で使用したように、「閉じポリマー」とは製造して

の向きに依存してある程度変化する。ハイドロキシアパタイトの粒子が円筒の縦方向の軸に垂直な圧力を受けた場合の破断強度は約4.6ギンパ(2.1kg)である。円筒の縦方向の軸に平行な圧力を受けた場合の破断強度は約17.4ギンパ(7.9kg)である。このように個々の粒子の破断強度には方向性がある。不規則な方向を向いた多数の粒子の集積的な破断強度は垂直及び平行方向の破断強度の中間、すなわち約4ギンパ(1.8kg)から約18ギンパ(8.2kg)の間になる。多数の粒子が以下に述べるような機能的な方向性を持つてゐる場合、粒子の強さは破断強度のある程度の方向性を持つ、それゆゑ、粒子は圧迫が最大になると予測される方向に最大の強度を持たせることができる。真通孔の方向は又、内面成長が最も速く、ひいては強度が増えるような方向に向くことも出来る。

破断強度の個々の値は粒子を作る材料に依存して変化する。どのような生体適合性材料を作つた場合でも、本発明の粒子は同一材料でできた従来の多孔性粒子と比べて優れた破断強度を持ち、同様な材料でできた多孔性あるいは非多孔性の生体適合性粒子と比べて破断強度に方向性がある。

生体適合性粒子として好ましいのは、増加密度の約90%以上、好ましくは約95%以上、より好ましくは約98%以上の密度を持つた密度の大きいセラミック材料から成るものである。ここでいうところの密度

決定は密度上より断定より問題をはらんでいる。これらの問題は資料の密度が密度決定の断定的尺度によって影響を受けることに関係している。例えば、粒子の中心に常期的に開けられた貫通孔が密度決定の高確になる質量と体積に含まれるうた尺度である場合には、その尺度と常期的に開けられた貫通孔よりもかなり小さくして貫通孔の体積と質量を密度の決定から除外する場合と比べて、密度の値はより小さくなるであろう。この尺度が密度とされない限り、ことごとくところの密度にはほとんど意味がない。ここでは、特別の断定がなされない限り、個々の粒子の密度は常期的に開けられた貫通孔が密度決定の高確になる質量と体積に含まれるうた尺度に基づいて決定される。

本発明の別面の一は、粒子の大きさと対する表面積又は相対的相対の大きさを制御することによって、粒子の調性度を制御することにある。平均的な粒子間体積とその形状を決定する類似した形に粒子を形成することによって密度を大きく制御できる。たとえば材料の強固度はその単位に比べて異なる。材料のヘドロゲンアパイトの強固度は3.15グラム/立方センチである。ヘドロゲンアパイトの粒子の密度は1.83グラム/立方センチであるが、この技術分野でよく知られているように、粒子の形と大きさを分離して与える。アパイトは重要な材料と見られる孔及び他の空隙の割合を

速度は、少ないとも解孔サイズが100ミクロンまでは、解孔サイズが大きくなるにつれて大きくなること
がしばしば見られる。その上、本実験に於いて、粒子の
貫通孔及び粒子全体の大きさを選択することにより、
解孔の内部状態の種類、速度、及び後述の解孔を制御でき
る。すなわち、粒子の速度を選択することにより、解
孔の速度又は望みの強度方向性を与えることが出来る。
一般に、先ず何が必要と応用では、外角のかなり必要
に比べて、貫通孔が小さくして外角の大きな粒子が必
要となる。再結晶可能な成分の場合、再結晶は粒子の
貫通孔を介する形で、望ましい結晶速度を得るため
に、解孔の大きさを上向きと選択される。

不規則な孔であれば、貫通孔の大きさを制御できるだけでなく、貫通孔の形、数、及び分布を制御できる。本発明によれば、貫通孔は円形、四方形、三角形、六角形など円形以外の断面を持たせることも出来る。縦断方向に貫つた孔の大きさもできる。貫通孔はフィラメントを通せるような形と大きな差があること、すなわち、フィラント（原料）は融材材質が通るだけの強度を持ち、フィラントを挿入し入り通したりするものに耐えられる程度に折れ曲がり易いことが好ましい。二つ以上の貫通孔をつけることもできるし、貫通孔間同士が交差するものにも別々になるようなものもできる。これとは対照的に、従来のメカニカル加工の製造工程は貫通孔の形、数、位置に影響を与

と体調を崩している。

多くの医療従事者が骨や歯の移植材料のための最適な細孔サイズ（ポアサイズ）について研究してきた。

例れば、ある人は骨状組織の成長は細胞サイズとして少くとも40から100ミクロンが必要であることを見いだした。別の研究は、骨の適正な内部成長は細胞サイズとして少くとも約100ミクロン、好ましくは少くとも約150ミクロン、最適値としては少くとも約200ミクロンが必要であることを示している。本発明の骨の利益は中絶した結果を改善するために骨造りの大きさを決定中に、以下に述べる造面図を使って、積極的に決定できることである。それより、上記の利益およびパラメータが骨形成であるに限定すれば、本発明の教示が骨の内部成長が望まれるに役立用を定している場合、骨子は骨造りの直径を100ミクロン以上、より好ましくは100ミクロン以上に仕立てることができる。もし何の理由で骨造りがより内部成長を促進する骨状組織を内部成長させたいとすれば、骨造りの直径は100ミクロン以下に制限することもできる。同様に、もし骨状組織を内部成長させずに骨状組織を内部成長させたいとすれば、骨子の骨造りの大きさを約5ミクロンから15ミクロンに仕立てることも出来る。さらに、ある人は骨の骨形成の速度が速く/または骨形成の内部成長の速度が速く細胞サイズに依りながらのことはを見いだした。一般に骨

えるために化学的、生物学的、地質、あるいは物理的（例えば、無機形成）過程に依存していた。

粒子の製造に好適なセリアマト材料はハイドロキシ
アルミニウム、硫酸セリウム、あるいはそれらの複
合物である。ハイドロキシセリウムは例えば無機酸溶
液の増大、劣化問題、あるいは他の腐食、外傷、又は
流注の具有による害の欠陥などのような非有害性の取
扱で特に有用である。ハイドロキシセリウムは特に生
体適合性であり、放射線不透過性で、高密度、高剛
度、多価酸素粒子に形成できる。硫酸セリウムは有
害性の取扱い。例えば燃焼的な欠陥で骨が損傷し形成
されて変化する場合には特に有用である。本発明で使
える他の無機酸セリアマト材料としては、 Al_2O_3 、
 ZrO_2 、ピロル硫酸セリウム、炭素アルカリウム、カル
シウム・コバルトアルミナ、硫酸炭酸カルシウム、炭酸
カルシウム、SiCのような化合物、SiNのような窒化物
化合物、例えば硫酸カルシウム、ガラス又は「セラメッ
クス」などのガラス、プラスチック又は高分子膜、他の移
植可能なセラミック材料等から成る又は上記の混合物
が使用できる。貫通孔のある粒子を形成する粒子には非
セリアマト材料を使うことも出来るが、七土は例えば、
ポリプロピレン、ポリクロテン、ポリチタンジトリ
ブレイト、ポリエーテル、CaCr合金、タングステンチ
タン合金、タンタル及びタングステン合金、シリコンダイマ
ン、シリコンカーバイド、ダイヤモンド、ナノダイヤマン

リン、天然、加工又は無形コロアン等、あるいは又、上記の非セラミック材料と他の非セラミック材料又はセラミック材料との混合物、あるいは一つの成分組成を持つ粒子と他の成分組成を持つ粒子との混合物である。

好ましい粒子形状は二つの円筒を円筒端面で定規される円筒である。図1図に示すようにK、好ましい粒子10は全体に円筒形12をとり貫通孔14がそれを買っている。粒子の長さは上面16と下面18の間の距離と等しく定規される。長さは約3ミリ以下、好ましくは約2.25ミクロンと2000ミクロンの間、より好ましくは約100ミクロンと1000ミクロンの間、最も好ましくは約700ミクロンである。粒子の直径は約3ミリ以下、好ましくは約4.25ミクロンと2000ミクロンの間、より好ましくは約500ミクロンと1000ミクロンの間、最も好ましくは約225ミクロンである。円筒形の粒子の長さは直径より長くも短くも、あるいは直径に等しくもできる。長さの外径に対する比は、好ましくは約0.5と1.5の間、より好ましくは約0.75である。これらの粒子はこうして一般に-18から+40のメソメタイム範囲に収まる。この範囲の大きさを持つ粒子はある程度流動性を性質を持ち、導孔にこうした粒子の幾何学的な形状に任意に侵入したりして固みの形に合わせることが出来る。

される。

ハイドロキシapatiteを用いる好ましい方法では、供給材料はNewberyとHayesがOrganic Synthesis, Volume 6, 1963で記述したスラリーから作られる。このスラリーは結合剤、可塑剤、封鎖剤、導孔剤などの有用な添加剤と混合される。添加剤としては、ポリエチレン・グリコール、Carbowax 5000、ポリビニルアルコール、セルロース誘導体、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、オレイン酸、又は水を含めることが出来る。スラリーを噴霧機を通して粒子状物質は自由に散らる。この散らした粒子を真空に捕集することが出来る。残れやすい粒を真空に捕集した粒子物質の直径は約100ミクロン以下が好ましく、又、例えば粒子の乾燥化を最小限にするために乾燥しているのが好ましい。この乾燥ハイドロキシapatiteから成る乾燥粒子を金網のくぼみに入れて機械的に圧縮して形を作る。金網のくぼみには最終製品の貫通孔を形成するマンドレル又はオー・ロッドがある。径の調節に際しては収縮を考慮して、生成形体は固みの最終的な大きさよりやや大きくなっている。それゆえ金網のくぼみは出来た生成形体が金網に上つて直径3mm以下となるような直径になる。金網の直径は好ましくは1.5mm以下である。満たされたいくぼみに十分な圧力がかけられて、手で取り扱える生成形体となり、生成形体は効率的に乾燥され、最終的な固みの形に全

好ましい粒子の貫通孔14は粒子の外側の円筒形の表面とは反対側の円筒形の表面である。貫通孔14は好ましくは上面16から下面18まで通じている。貫通孔14は約500ミクロンから1000ミクロン、あるいはそれ以上でもありうる。貫通孔14は好ましくは直径が約500ミクロン以下、より好ましくは直径が約150ミクロンから400ミクロンの間、最も好ましくは直径が約225ミクロンから300ミクロンの間である。

上記の好ましい粒子の大きさは、産物最終の増大での使用を要した粒子に異なるものである。本発明の範囲内に入る粒子の寸法、形、他の等級は、例えば粒子が産物最終の増大以外の応用を要されている場合には、上記の好ましい大きさとは形からずれることもある。

本発明の粒子を製造する方法は数多くある。セラミック粒子を形成する方法として好ましいのは金網プレスである。セラミックは金網に接触するくらいに大きな圧力を用いた粒子に形成される。粒子は結合剤、封鎖剤、金網プレス板で普通に使われる添加剤と混合され、最終により固みの最終製品の大きさと形になる生成形体を作るために、必要な大きさと形の金網に入れられる。混合物は金網に入れられ、プレスされて手で扱える生成形体が作られる。生成形体は金網から取り出され、最終的な最終粒子を製造するために最終

る。かける圧力の大きさは、生成形体に与えられる密度、最終による収縮として許される程度、その他の技術で知られている要因に依存する。プレスは少なくとも約69000 kPa (約10000 psi) で為されるのが好ましい。好ましくは90ストローク/分かそれ以上の速いストローク速度で、アンビル型のプレスを使うことができる。生成形体の密度を高くするために対向動作パンチを使うことができる。

粒子の角を丸めたい場合はタンブラーやボールミルの中でころがすことができる。粒子が十分に丸まれば媒体は必要ではない。角を丸めた生成形体粒子は最終の最終に乾燥、乾燥される。別の方法として最終の径でリソグして尖みをつけることもできるが、この場合リソグの時間が長くなる。

生成形体は金網又はミルから取り出され、少なくとも90%の湿潤度で乾燥されるように温度、圧力、時間、及び容器内の条件で乾燥される。生成形体は乾燥の前に乾燥することが好ましい。3時間かけて100度まで昇温し、1時間乾燥するということや、100度の加熱で300度まで上げ、そこで1時間乾燥してから3時間かけて100度まで昇温して、1時間乾燥するというやり方ができる。乾燥は約1000-1200度で乾燥時間0.1時間から10時間好ましい。

ヘイドロキシアパタイト以外の材料が使われているときには乾燥プレス、例えば使用する添加剤、金型の圧力、乾燥温度と雰囲気、焼き締まりの制御、乾燥時間などは、セラミックスの他の材料の特性に合わせて変化する。金型プレスにより、大きさ、形、多孔性、密度、及びその他の物理的性質が実質的に均一な粒子を製造できる。

本発明のセラミックス粒子を製造する他の方法としては、押出し、焼造、アイソスタット・プレス、ホップ・プレス、及び射出成形などがある。固形の材料を分解剤の支持体の上に乗せて、支持体の分解の後で固形の形が現るようになることもできる。さらに、水に漬けるなどして固形の形を切断、分解するという作り方もある。チューブの形をしたものを固形の大きさと形の粒子に分解したり割つたりすることもできる。切断は加熱時、乾燥後の後、あるいは焼結の後に行なうことができる。

1つの方法によれば、上記のNewkleyとHayakの方法で製造されたヘイドロキシアパタイトのスラリーを、部分乾燥などの処理により、押し出し成形可能な形状にすることができ、ヘイドロキシアパタイト・セラミックス固形材料の押し出し可能なスラリーはチューブ状に押出すことができ、このチューブ状のものを乾燥させた後又は最終焼結の後で分解して円筒状の物体にすることができる。

合うような二種類以上の粒子形として提供することが出来る。

貫通孔のある粒子と同じように、相互にかみ合い粒子もセラミックス、金属、ポリマー、有機材料などの数多くの生体適合性材料で作ることが出来る。相互にかみ合い粒子を製造する方法としては金型プレス、押し出し成形、アイソスタット・プレス、ホップ・プレス、及び焼造などが挙げられる。セラミックス粒子は、貫通孔のある粒子について述べた方法と類似した方法で、金型プレスにより作るのが好ましい。しかし、相互にかみ合い粒子の場合、金型プレス製の貫通孔のある粒子に於いて貫通孔を形成するのに使ったようなマンドレルを金型プレスのくぼみに入れることは必要な場合も必要でない場合もある。

本発明のさらにもう一つの特徴は多数の生体適合性粒子を相互に連絡した粒形で提供することである。

多数の粒子を柔軟な媒体によって相互連絡することができ、少なくとも一部の粒子が相互連絡の手段を持つている場合にはかなり硬い媒体によつて相互連絡することもできる。相互連絡の手段を持つ多数の粒子は実質的に成形不能な状態で提供することができ、それは例えばポリメタルメタリレイトのような樹脂タイプの媒体又はプラスチックのような非弾性材料といった硬い媒体で相互連絡されている多数の粒子によつて実現される。この具体例では生体適合性粒子は

非セラミックス粒子はアルミ、銅、ステンレング、射出成形、粉末圧造、及び押し出し成形をどの様な方法で形成できる。どの方法を選択するかは粒子の形と使用するための材料に依存する。

本発明のもうひとつの特徴は、連絡の手段として粒子同士がある程度まで相互にかみ合うような粒形をした生体適合性粒子を提供すること、及びそうした粒子を多数提供することである。本発明のこの特徴には、相互にかみ合う形になつてほとんどすべての粒子が少なくとも他の一つの粒子と連絡しているような多数の生体適合性粒子が含まれている。この特徴に関しては本発明の生体適合性粒子は円筒状以外の形にも製造される。特に、個々の粒子が貫通孔の有無にかかわらず互いにある程度かみ合うような形に作ることもできる。こうしたかみ合いは、生体学的移植のよう粒子の移動を抑えたい場合に有用である。マクロな尺度でみた場合、このような相互にかみ合う形の持つ効果は粒子の集束のみかか粘土の増加として現れる。

この相互にかみ合いを得るために使える粒子形は数多いが、三日月状、半円形、扇形、釣り形、S形、L形、星形、及び類似の形が挙げられる。粒子を注射器で注入したい応用の場合、移植の前にかみ合い粒子を「バイナリー」の粒形で、すなわち同じ形同士ではかみ合わないが他の形と接触するとかみ

合い粒子又は柔軟な媒体に提供させることができるが、この媒体は既述の二つの材料としての熱硬化又は「エポキシ」接着剤のように反応剤とされるか混合されて硬化するものである。こうした方法は手術の移植部位に正しく合うように手術前に決められた形に調整を硬化させることによつて実施できる。別の方法として、多数の粒子を硬化可能な材料の中に分散させて、それを移植部位に投入してから硬化する前に正しく整形することもできる。

相互連絡材料が「柔軟」か「硬い」かは部分的には相互連絡された多数の粒子がどんな応用を意図されているかに依存する。本発明の中で使用したように、「柔軟」を材料とは、一般にいくらか非弾性的に成形できて、その媒体で相互連絡された多数の粒子が望ましい輪郭になる程度に成形可能なものをいう。例えば多数の相互連絡された粒子から成る製品が骨髄腔の増大に使われる場合、もしその製品が外科医の手で加えた圧力(あるいは普通の圧力で非弾性的に成形して既成の骨髄腔にすくう)はさるよう輪郭になる場合、その製品は成形可能であるという。もしその製品が、例えば、外傷を受けた骨の上の増大層を塞ぐのに使われるとしたら、骨髄は骨髄腔内に溜まるべきでない。成形可能製品としては非弾性的な変形能力がやや少ないか多いが必要になる。この意味で成形不可能な製品とは、望む輪郭にするための非弾性的な変形が、

例えば通常の平断面の条件ではできないので、端みの形に鍛造するあるいは研削かのごり切削で端みの輪郭に再整形しなければならぬ製品のことである。

粒子が柔軟な媒体で相互連絡されている場合、多数の粒子として好ましいのは、少なくとも1個の粒子が直線約3ミリ以下で多数の粒子が好ましくは-18から+40メッシュのものから成るものである。これら多数の粒子は当該の各生体適合性粒子を少なくとも他の一つの硬質粒子と相互連絡する柔軟な材料と共に使うのが好ましい。このやり方によれば、漸次ある粒子物質の持つセラミック、金属、又はプラスチックのような硬さ、化学的・熱的安定性を降し、同時にある程度の成形可能性があつてそのため通常の形質の金属やセラミックのような硬い断面の材料では不可能なやり方で整形および/または結合が可能な粒子の塊を提供できる。こうした成形可能な製品は粒子に貫通孔がある場合貫通孔に方向性を与えることにより、前記のように望ましい組織内環境成長の能力を与えたり、後述強度に方向性を持たせるに使うことが出来る。成形可能な製品はシート又は鋼板の材料として供給できるし、あるいは柔軟な媒体で相互連絡された生体適合性粒子でできた成形可能なブロック又は粒としても供給できる。

本発明のもうひとつの特徴は柔軟に相互連絡された多数の生体適合性粒子から成っている。この生体適合

性粒子はセラミック、金属、ポリマー、有機材料、本発明に有用であると不明確等中で同族された他の材料のどれで作られていてもよい。

ウエブ状の製品は、糸を通す、ニットにする、織る、クロシエフトにする、紡糸する、編み組にする、ロープに作る、などの工法で製造できる。ウエブ状の製品は又、粒子を柔軟なウエブ又はシートに接着することによつて製造できる。好ましい工法では貫通孔のある直線約3ミリ以下の多数のセラミック粒子を柔軟な材料の糸でビーズのようにして通す。こうした糸通しは貫通孔を糸に通しやすいように方向づけるためのレイセの他の道具を使うなどして所作成できる。糸通しは又、ビーズを糸に通す機械を使って機械的に成行なうことも出来る。セラミック粒子を通した糸は万一柔軟な材料が切れたり断れたりしたときに粒子がふみかはすれないような処理を施すことが出来る。そうした処理法としては、結び目を作る、メープに作る、柔軟な材料の糸を複数使う、熱処理をする、化学反応を利用する、溶着剤を使う、その他の類似の方法が挙げられる。

ビーズに通すものとなる柔軟な材料は貫通孔に通すことと云えればどんな材料又はその組み合わせでもよいが、好ましくはフィラメント、糸、又はカーン材料がよく、又、生体適合性のものが好ましい。柔軟な材料は結合材料と同程度の柔軟性と引張り強度を持つ

が好ましく、又長期結合材料でできていてもよい。糸通しに使える材料は数多くあり、ダクト、ゴム、ゴブ、その他のコラーゲンベースの材料、ポリアルコール酸、ポリ乳酸、ポリジオキサン、ポリグラクタム、炭などの再吸収可能な結合材料を挙げられるがこれらに限られるわけではない。再吸収不可能な糸通しの材料としては絹、ナイロン、ポリエチレン、スチレン・ブタジエン、タンタル及びタンタル合金、チタン及びチタン合金、CoCr合金、ポリプロピレン、ポリウレタン、ポリメタクリレート、ポリラクチド、ポリマー、ダクト、アルミニウム、及び類似物、これらの混合物や組み合わせなどを挙げることができる。

ストランド状のセラミック製品はまたクロシエフトのストランド状製品を供給することにも使える。ニット編み、織り、クロシエフト、編み組、ロープ又は不織布作りなどの方法で鋼板又は布状のセラミック製品を製造することにも出来る。織と機、糸と機、フィラメント又はカーンの両方又は片方をセラミック粒子に通すことによつてセラミック・ビーズを織られた製品に導入できる。これを行なう方法の一つは縦横両方のフィラメントとしてセラミック粒子をビーズに通したものをを使うことである。こうした方法で作ることの出来る製品のひとつが第4図に描かれている。この実施例では貫通孔のある多数の粒子10がフィラメント20で通されている。糸で通された粒子が布状材料26の厚20と横24のストランドを構成している。第4図に描かれた布状の製品は織られた製品で縦糸と横糸の両方がセラミック粒子のビーズに通されているもののひとつの具体例に過ぎないことが理解されるべきである。本発明によれば、各粒にも異なる織り方で織られた製品が供給できる。織られた製品を製造するもう一つの方法はテープ・カーン又は第2図のフィラメントでビーズを通したストランドを、例えば縦ストランド上のビーズ粒子を横のフィラメントが粒子の貫通孔を通れるように配列させることによつて、相互連絡する方法である。3番目の方法は各セラミック粒子2つの貫

通孔、すなわち一つは膜のフイラメント用でもう一つは膜のフイラメント用、を有する方法である。布状の製品は好ましくは切断その他の変形時にセラミックス材料があまりほどけたり失われたいないように作られているべきである。布状の材料のバンプの密度と成形可能性の程度を制御するためニットや織りのまっすぐな織物である。まっすぐな織り又はニットにより比較的低密度、しかしそれでも切断したり縫合したりできる製品ができる。布状の材料は単層のセラミック粒子から構成されることも可能だ。多層のセラミック粒子という形もとりうる。多層の製品は独立に作つた単層のセラミック粒子を接着材料、縫い、縫合、くぐり、あるいは同様の方法で多数接着することによつても作れるし、あるいは一つの多層製品として織つたりニットしたりもできる。

本発明により製造されるローブ状製品の具体例が第5図に描かれている。相互連絡可能な多数の粒子30が直線的に相互連絡されて多数のストランド32を形成している。そうしたストランド5本が膜状によりあわせて右巻と膜状のコア34を形成している。第2グループのストランド32はコア34のまわりに左右巻と膜状によりあわせて第1被覆層36を形成する。第3グループのストランド32は第1被覆層36のまわりに右巻と膜状によりあわせて第2被覆層

38を形成する。第4グループのストランド32は第2被覆層38のまわりに左巻と膜状によりあわせて第3被覆層40を形成する。第5グループのストランド32は第3被覆層40のまわりに右巻と膜状によりあわせて第4被覆層42を形成する。ローブ状の製品の厚は融合材料で多数囲まれてほごけるのを防いでいる。囲繞しなすいようニット部分34、第1、第2及び第3被覆層36、38、40はそれぞれ第1、第2、第3及び第4被覆層36、38、40、42から突き出ているように描かれているが、被覆層42、40、38、36とコア34は同じ所で終端となり、ぶつ切り切れたローブ状の製品になるのが好ましい。コア34と被覆層36、38、40、42の中のストランドの数を減えたり、膜状のストランドの角度と方向を変えたりして、数多くの異なる直径を持つローブ状の製品を作ることが出来る。ローブ作りの技術でよく知られているように、数多くのローブ状製品自体を共に膜状によりあわせることもできる。ローブは横断面が正方形であるが、好ましくは25×100mmの長さで4-12mmの直径に作るべきである。

本発明による生体適合性粒子は外被部が導電体、すなわち、「配下」とも置き換えられることもできる。この配下導電体のひとつの実施例が第6図に示される粒子がみえるように配下の一面を切り取つた形で描かれて

いる。粒子50は相互連絡の手段があつてもよい。相互連絡の手段がなくともよい。第6図に描かれた実施例では相互連絡の手段を持つ数多くの生体適合性粒子50が直線的に相互連絡されてビーズのストランド52を形成している。ストランド52は断りあわされて膜状に形成されている。膜状の性質を有した配下54は膜状に織りあわされたストランド52の外側にあって配下又はソーモーズ状の構造を形成している。配下54は1本以上の膜状に等かした融合材料のフイラメント56でできていて、融合材料56の織58は一緒に束ねられ、そのまわりは融合材料でできた他のストランド60で被覆層を付けられてほごけるのを防いでいる。配下54は図に示したように融合材料56を膜状に多数包んで作ることもできるし、あるいは織つたり、ニットしたり、他のやり方、例えばポリマーコーティングで膜の内面成長が容易に製造できるすま又は開口部を持つ配下又は入れ物を作つてもよい。生体適合性粒子30は必ずしも織りあわされた膜状に作る必要はなく、例えばストランド同士を互いに膜状に直接関係にしてもよい。さらに生体適合性粒子30は相互連絡されている必要はなく、配下又は入れ物54の中に直接に詰めこまれていてもよいが、ただし配下54は生体適合性粒子30があまりに隙れてない程度に十分よく織られている必要があり、

又、望みの組織内部成長が配下54を通過して生体適合性粒子50のまわりや中で起こるのに十分な程度に織り又はニットがゆるいことが好ましい。

クエブ状、布状、ローブ状、あるいは配下状の製品の製造に有用な粒子としては、一般にどこで定義された生体適合性材料からなるどんな粒子でもよいが、毎に前出の第1図から第3図を用いて記述された貫通孔のある粒子を挙げることが出来る。貫通孔14の形は望ましい組織内部成長と強度の特性をもたすだけでなく、透過に用いる薬品の柔軟材料と針などの道具を透過するのに十分な大きさを持つという意味で透過性を容易にする。織り方や編み方によつては各セラミック粒子に複数の貫通孔を与える必要があるかもしれないが、それは例えば一つの貫通孔を膜のフイラメントに使い、もう一つを膜のフイラメントに使う場合などである。

本発明のクエブ状又は布状製品を製造するのに必要、金具、ポリマー、再吸収コーゲン又は骨格材料など、セラミック粒子以外の生体適合性粒子を使つてもよい。クエブ状のセラミック又は生体適合性製品を製造するもう一つの方法はシート状のポリマー又はコーゲン・タイプの材料、不融膜のクエブ、又は織物などの柔軟な材料でできた相互連絡材料中に粒子を限入れることである。限入の方法としては隣接性物質に接

置させる。粒子を相互連絡材料に包み込む、あるいは相互連絡材料の組織中からまぜることができ、セラミックス又は生体適合性材料が抽出の際に固から崩3層を用いて充填された貫通孔のある粒子の形態をとっている場合、相互連絡材料は貫通孔に入り込んで粒子を固定することができ、網孔のしかけて、貫通孔のない粒子を固定するのに必要な量よりも少ない相互連絡材料で覆む。さらに相互連絡材料を再吸収可能な材料にして、再吸収の後で貫通孔が組織の内層成長の導となるようにすることもできる。

生体適合性の製品は、ポリマー又はコラーゲン型の織られた、又は不織のクニブ、又はシートなどの柔軟な材料に粒子の層を形成することによって作れる。粒子には貫通孔や相互にかみ合う形さなどの相互連絡の手段があつてもよいし、相互連絡の手段がなくともよい。

柔軟な材料としては好ましくは生体適合性のものがよく、再吸収可能な材料を含んでいてもよい。粒子の表面のしかたとしては低張力、スプレーしたり、粒子の濃度の中に第2の材料を充填せたりするなどがあふ。粒子の層は、無結合、化学結合、生体接合、機械的相互にかみ合い、又はカレンジャー・ロールのような圧力結合によつて、クニブ又はシートに接着することができ。

相互連絡の手段を持つ粒子及び相互連絡された多数

の粒子の主要な応用は、例えば外傷や病変によつて起こる骨の欠陥に対する骨増殖組織の増大、歯肉、軟骨や皮膚の増大、移植又は修復など、動物又は人間の骨組織の増大である。底形可能な製品は移植部位の表面に合わせられた形になり、再吸収可能な柔軟な材料と結合材が再吸収される間に組織が内層成長して粒子を固定するまで、セラミック粒子をその場所に保持する。この製品はシートを丸めて望みの形状にしたり、切断したり、置かたりなどして外科医が望みの形に整形することができ、貫通孔のある粒子で骨状の製品に低張力入れられていないものの用途としては、以下の文獻に記述されたヘイアロキサンベタイト粒子による骨増殖増大でよく知られているやり方で粒子を骨増殖増大に使うことが出来る：Victor J. Matkovic, *Alveolar Ridge Augmentation in Edentulous Patients*, John M. Kent et al., "Alveolar Ridge Augmentation Using Non-resorbable Hydroxylapatite With or Without Autogenous Canals Bone" (再吸収可能ヘイアロキサンベタイト)を自己骨性多孔質骨と共に、あるいは単独で用いた骨増殖の増大)；*Journal Oral Maxillofacial Surgery*, 41:629-634, 1983; Sanford S. Rothstein et al., "Use of Durapatite for the Rehabilitation of Resorbed Alveolar Ridge" (再吸収された骨増殖組織の再生に於けるデュラベタイトの使用), *Journal American Dental Association*,

Volume 109, 573-574, October 1984; Gerth R. Griffiths, "New Hydroxylapatite Ceramic Materials: Potential Use for Bone Induction and Alveolar Ridge Augmentation" (新しいヘイアロキサンベタイト・セラミックス材料；骨の誘導と骨増殖組織の増大に於けるその使用可能性)；*Journal of Prosthetic Dentistry*, Volume 53, 109-114, January 1985; E. Flecker-Brandt, "The Description of the Alveolar Ridge: Possibilities for Treatment and Some Perspectives" (歯槽隆起の再吸収：治療の可能性と展望), *Quintessence International*, Volume 12, 1985, 827-831; 以上はすべて参考として引用した。

相互連絡の手段を持つ粒子と相互連絡された多数の粒子、例えばクニブ状、布状又は好ましくはロープ状の製品などは数多くの動物や人間の骨、軟骨、皮膚の修復と増殖に使うことができる。本発明のこの特徴の中に相互連絡の手段を持つ多数の生体適合性の粒子を移植することによつて生物学的に制御された粒子の移動を最小限に抑えることができる。柔軟な手段が粒子の外形を利用して多数の粒子を相互連絡することができる。骨増殖組織の増大に用いる場合、粒子は骨膜と結膜の下、及び骨の多い部分の再吸収された組織の上に挿入して使うことができる。ロープは組織が内層成長するまでの間動かさぬように、所定の場所に結合することができる。ロープを所定の場所に定める方

法としては、縫合材で組織のトンネルの中に引線るか、注射器を使つてトンネルに挿入するか、開口部にかめるか、準備したトンネルに押し込むか、これらのやり方の組み合わせ、あるいはその臨床的に許容されるどんなやり方もありうる。

この粒子及び相互連絡された多数の粒子は骨増殖組織増大以外の応用でも有用である。この粒子及び相互連絡された多数の粒子は歯、整形外科、顔と顔面、耳の部位、皮膚の部位などの骨の欠陥を埋めるのに使うことができる。この粒子及び相互連絡された多数の粒子は軟骨タイプの増大にも使えるがその場合粒子群を通じて内層成長する軟組織が半硬組織を形成する。例としては鼻、耳、肋骨などの軟骨の増大が挙げられる。クニブ状又は布状の材料は特に軟骨、骨、及び皮膚の欠陥の代替。特に整形外科に於ける軟骨組織の修正に有用である。さらにこの粒子及び相互連絡された多数の粒子、特にそれらの貫通孔は、組織成長因子のキャプチャーとして使えるので組織成長と増殖をますます強めることができる。貫通孔のある生体適合性粒子は神経成長のための導管を提供するのに使えるが、生体適合性粒子が例えば押し出しによつて製造されるチューブや中空繊維の形で与えられていて、貫通孔が神経の成長を許すだけの大きさを持つている場合は特に好むのである。この材料を使つて、切れた神経の端を貫通孔の両

端に入れ、神経細胞同士が最終的に融合するまで成長する場を与えるのである。この場合貫通孔又はその部分に神経成長強化因子を与えることができる。

この生体適合性粒子は貫通孔のあるものもそれらのもも組織成長抑制剤（エンハンサー）、骨形成誘発剤、神経成長因子など、他の物質のキャリアーとして使用できる。粒子が貫通孔のある形態をとっている場合、そうした物質を粒子の貫通孔の一部あるいはすべてに入れておくことができ、融合がよいが、特に組織成長、それも好ましくは粒子の外質だけでなく貫通孔の中で、の内部成長をも調整するために都合がよい。

相互連通の手段を持つた生体適合性粒子は細胞培養の基質として有用である。粒子の貫通孔はガラス器具の中で、の粒子の移動に対する安定性を与えるのに利用できるだけでなく、細胞が付着する幾重層の増加、成長基質への細胞の内部成長の制御と浸透度の制御、および/または成長因子の供給に使うことができる。特に本発明の生体適合性粒子は多層の厚みを形成する際に細胞の集積を維持する能力がある。

本発明の生体適合性材料は押し出し工程によつて繊維の形に製造することができる。繊維材料（例えばヘドロキシアパタイト）製造物質のようなセラミック粉体材料が押し出し可能なスラリーに作られ、繊維（例えば直径50ミクロンのヘドロキシアパタイト繊維）

として押し出し成形され、この繊維は固かれて繊維ヘドロキシアパタイトの生成体繊維となるが、このとき繊維密度の少なくとも90%の密度があることが好ましい。こうした繊維は骨の欠損の詰め物や複合材料の強化に有用である。

本のように成形、切断、整形、接合付けができ、なかみつセラミック材料の望ましい性質を兼ね備えた材料の用途は歯、軟骨、生体工学、細胞培養、又は外科手術といった応用に用いられるわけではな。こうした材料は無毒無害や防汚層などのような保護層を作るのに有用である。こうした材料は工具、装置などとの熱伝導表面として使えるが、柔軟な連結材料も耐熱性を持つときは特にそうである。こうした材料は機械的な形を、例えばその形のものに結合する前に、変換したり内張りしたりできる。

実施例

以下の実施例は説明のために与えるものであつて限定のためではない。

実施例1

濃度水素二アノモニウム（試薬級）2.5グラムが15リットルのアスファルト・タンクに脱イオン水5.9リットルと共に入れられ、透明になるまでかくはんされた。水酸化アンモニウム（試薬級）1.03ミリリットルがそれに加えられ、30分間かくはんされた。かくはんが完了した後に、濃度カルシウム溶液は定量的にろ過の薄い微細なフィルターによつてろ過され、18リットルの反応用アスファルト・タンクに移された。移し終わつた後で反応用タンク内のかはんが始まつた。

濃度カルシウム4水和物（試薬級）7.98グラムが18リットルのアスファルト・タンクに脱イオン水5.9リットルと共に入れられ、透明になるまでかくはんされた。水酸化アンモニウム（試薬級）1.03ミリリットルがそれに加えられ、30分間かくはんされた。かくはんが完了した後に、濃度カルシウム溶液は定量的にろ過の薄い微細なフィルターによつてろ過され、18リットルの反応用アスファルト・タンクに移された。移し終わつた後で反応用タンク内のかはんが始まつた。

濃度アンモニウム溶液の3時間のかはんが終わると直ちに溶液を反応タンクに移し始めた。移し方は3時間にかわたる間である。反応タンク内のかはんは移し終わつてから2.1時間続けられた。

反応タンク内のかはんが終わると、ヘドロキシアパタイトのスラリーは元の体積の約1/3に濃化するまで6時間放置された。透明な上澄み液が取り去られ、スラリーは元の2.75リットルの体積まで水で希釈された。広げ/上げ取り取りがさらに2回繰り返され、スラリーはIBCのCestra 7型濾心機で濾過された。収集されたペレットは含水量8.5%の使いやすさであつた。総重量は3.80グラムであつた。

濾心、洗浄されたスラリーは約10重量%の粉こう粉（Davens 821A）と混合されて、Brookfield粘度計

で測定した粘度が約500センチポアズの溶液にまつた。非全量アルメルのスターラーで約15分間よく混合した後、結合剤溶液が溶液に加えられた。結合剤はポリエチレングリコール（Carbowax 8000）を濃度水素二アノモニウム3.9%の濃度で混合したものである。結合剤の濃度は、ヘドロキシアパタイト・スラリーの固形物含量を元にして5%である。この混合剤溶液がスラリー溶液と最低15分間よく混合され、実験能されるまで密閉した容器に保管された。

スラリーは実験能の機によく混合された。そしてペリスタ・ポンプで毎分8000から12000回転している回転式噴霧器のチャンバーに送られた。噴霧能機への投入温度は約180℃、吐出温度は約110℃であつた。噴霧能機機のチャンバー生成物は-200マフソンと+400マフソンでふるいにかけられた。粉末はBallミル装置が約45秒間で、アルミの密度が0.5グラム/cc以上、平均粒子サイズは典型的には5.5ミクロンである。ふるいにかけられた実験能粉末は、50%の燃料油と50%のMobil Compress BPOでできた金網濾心で1%混合されてプレス用原料となる。

噴霧能されたヘドロキシアパタイトはアンセル式プレスの金網中で圧縮された。金網の径は外径約1.17"（0.046インチ）でコア・ロッドの直径は0.36"（0.014インチ）であつた。穴開比は3:1

れた。成形体の密度は理論密度3.15g/cm³の約55%であった。

部品は型であらかじめ成形された高純度アルミの型に入れられた。部品は3時間かけて室温と温度の1000℃まで加熱され、そこで1時間冷却された。冷却は3時間かけて1100℃まで昇温し、8時間保温保つことにより完了した。

貫通孔のある部品の最初の密度測定値は部品の外径、厚み、及び質量を測定し、次に質量を体積で割って密度を計算することにより決定された。この方法で得られる密度は、理論的に作られた貫通孔の質量と体積を含むこととなるが、理論密度の約90%であった。

二番目の密度測定値はASTM C125 Kに類似した比重測定法により決定された。この方法で決定された密度は理論密度の約98%以上であった。

部品の強度は圧縮方向（穴に直交）の圧縮と単純圧縮（穴に平行）の二つの方向で評価された。テストは合金引張り/圧縮テスト装置によりクロスヘッドの速度0.35mm/分で実施された。部品は2個の平均値をアンペルの間に、位置ずれを相殺するための0.2mm（0.008インチ）厚のポリエチレンの層と共に含まれた。部品が割れるまで負荷がかけられ、割れるまでの最大の力が記録された。各方向について最低10個の部品がテストされ、平均破壊強度が計算された。

青銅型を使って評価された。粒子はマイロキアマイアとして使うために洗浄、試算された。溶融金属又は軟膏銅が、厚さ約10μ（4μ）と1μのベニシリン、ストンブマイシン、フンゲソンを補足したDibaccoの修正フェル地から成る成長地帯に懸濁された。約10,000個の銅粒が60×15mmのベトリ箱内の500ミリアムの貫通孔のある粒子に充填された。一旦当たり4ミリアムの成長地帯が加えられた。培養物は二酸化炭素インキュベーター中に保たれ、週に2回培養物移された。2週目の終わりにては粒子は完全に細胞で覆われた。細胞は顕微鏡を保ち、数が100倍以上増え、多量の厚さに形成された。

実施例6

ヘイドロキシapatiteの組織押出しが、水分80%の原料より0.13mm（0.005インチ）の出口を持つステンレス・スチールの金型を使って実施された。遠心したヘイドロキシapatiteのスラリー（水分85%）が実施例1に従って用意された。押出しの原料は遠心したヘイドロキシapatiteを110℃でオーブン乾燥してペースト状の粘稠性にするこにより用意された。押出しの金型は円筒で、長さ7.6cm（3インチ）直径1.27mm（1/2インチ）の原料チューブが行っており、1814mm（4000ポンド）の配

外径800ミクロン、貫通孔225ミクロン、長さ630ミクロンの部品は平均の圧縮方向圧縮強度が約4.6ポンド（2.1kg）で平均の単純圧縮強度が約17.4ポンド（7.9kg）であった。

実施例7

実施例1の工程に従って製造された貫通孔のある粒子にグリの組合材又は合金の組合材を使って糸を通し、粒子のストランドを作った。

実施例8

4本のストランドを捻りあわせてコアを反対方向に捻りあわせて6本のストランドで覆われることにより、ロープ構造が作られた。これを反対方向に捻りあわせて12本のストランドで被覆して直径8mmの捻りあわされたロープが作られた。コアのストランドの数を増やすか又は4層目のストランドを加えることにより、これを直径8mmにした。

実施例9

チューブ状の構造が実施例2で記述されたような糸通しをされた貫通孔のある粒子を使って作られた。糸通しをされた粒子は次に硬い組合材の置き換わりによって固定された。

実施例10

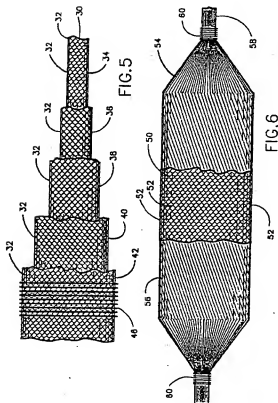
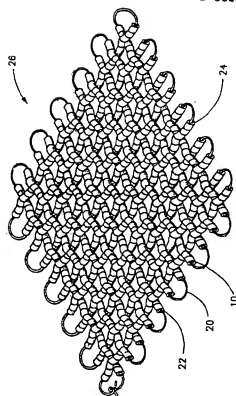
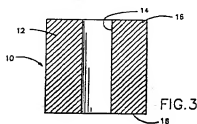
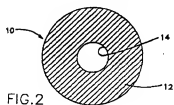
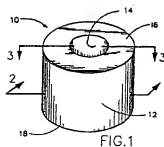
実施例1の工程で製造された粒子の圧力適合性、すなわち組織培養高質としての適当性が組織細胞と軟

力のプレスに取り付けられた。押し出しの金型とプランジャーはステンレス・スチールでできており、プムのプランジャー・シールが付いていた。金型の出口口は長さ5.1mm（0.2インチ）内径0.13mm（0.005インチ）の皮下注射の針が取り付けられた。体積90%の原料が約1kg（2ポンド）の圧力を出される。1100℃で焼くとき直径50ミクロンとあるヘイドロキシapatite 2mmであった。

実施例11

貫通孔のある粒子はヘイドロキシapatiteのスラリーを押出し外径約1000ミクロン、内径約250ミクロンのチューブ状構造を形成することにより製造される。このチューブ状構造が長さ約1000ミクロンに切断される。切断されたチューブは焼結されて、理論値の少なくとも約90%の密度を持つ、貫通孔のある焼結ヘイドロキシapatite粒子ができる。

ここで述べてきた発明は明確さと理解しやすさを目的としたため説明と図にによって詳細に記述されてきたが、請求の範囲によつてのみ決定されるこの発明の範囲の中で多少の変更と修正が実施されうことは明らかであろう。



補正書の図式文提出書 (特許出願 184 番の 8)

昭和 53 年 12 月 9 日

特許庁長官 吉 田 文 蔵 殿

1. 国際出願番号

PCT/US 87/01395

2. 発明の名称

生体適合性粒子及びそれから作られた布状製品

3. 特許出願人

名 称 クアース バイオメディカル カンパニー

4. 代理人

住 所 〒100 東京都千代田区丸の内 3 丁目 3 番 1 号

新東京ビルディング 503 号 電話 (216) 5031-5 番

氏 名 (5181) 弁護士 矢野 敏 雄

5. 補正書の提出年月日

昭和 53 年 12 月 9 日

6. 添付書類の目録

(1) 補正書の図式文

1 通



請求の範囲

1. 生涯適合性粒子の少なくともひとつに各粒子が乗鞍に相互連結している生涯適合性粒子を含むことを特徴とする、融接層に有用な多数の粒子。
2. 当該粒子が貫通孔を持つ請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
3. 当該粒子が銅銀カルシウムを含む請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
4. 当該粒子がヘイドロキシapatite、銅銀三カルシウム、及びそれらの混合物から成るグループから選択された銅銀カルシウムを含む請求の範囲第3項記載の多数の粒子。
5. 当該粒子がヘイドロキシapatiteを含む請求の範囲第4項記載の多数の粒子。
6. 当該粒子が銅銀三カルシウムを含む請求の範囲第4項記載の多数の粒子。
7. 当該粒子がビロ銅銀カルシウム、銅銀八カルシウム、カルシウム・フッ素apatite、銅銀四カルシウム、鉄銀カルシウム、鉄銀カルシウム、アルミナ、ジルコニア、銅銀カルシウムガラス、ガラス状炭素、炭分解炭素、炭化ケイ素、及び炭化ケイ素から成るグループから選択された材料を含む請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
8. 当該粒子が一つの貫通孔を持つ請求の範囲第2項記載の多数の粒子。
9. 当該粒子が融接密度の約90%以上の密度を持つ請求の範囲第4項記載の多数の粒子。
10. 当該粒子が融接密度の約95%以上の密度を持つ請求の範囲第9項記載の多数の粒子。
11. 当該粒子が融接密度の約98%以上の密度を持つ請求の範囲第4項記載の多数の粒子。
12. 当該粒子が約3000ミクロン以下の長さを持つ請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
13. 当該粒子が約1000ミクロン以下の長さを持つ請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
14. 当該粒子が約3000ミクロン以下の直径を持つ請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
15. 当該粒子が約1000ミクロン以下の直径を持つ請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
16. 当該粒子が約225ミクロンから約2000ミクロンの長さを持つ請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
17. 当該貫通孔が約425ミクロン以上の直径を持つ請求の範囲第2項記載の多数の粒子。
18. 当該貫通孔が約500ミクロン以下の直径を持つ請求の範囲第2項記載の多数の粒子。
19. 当該貫通孔が約150ミクロン以上の直径を持つ請求の範囲第2項記載の多数の粒子。
20. 当該粒子の破砕強度が少なくとも4ポンドある請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
21. 当該粒子の長さが約3000ミクロン以下、直径が約3000ミクロン以下、破砕強度が少なくとも4ポンドあり、当該貫通孔が約500ミクロン以下の直径を持つ請求の範囲第2項記載の多数の粒子。
22. 当該粒子の破砕強度に方向性のある請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
23. 当該粒子がセラミックス、金属、ポリマー、及びそれらの組み合わせから成るグループから選択された生涯適合性材料を含む請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
24. 当該金属がコバルト、クロム合金、チタン、チタン合金、タンタル、タンタル合金、及びタングステン・ニッケルから成るグループから選択されている請求の範囲第23項記載の多数の粒子。
25. 当該ポリマーがポリメタクリレート、ポリプロピレン、ポリブチレン、ポリエチレン、ポリブタジ-ポリマー、エポキシ、エポキシ、及びポリリッド・ポリマーから成るグループから選択されている請求の範囲第23項記載の多数の粒子。
26. 当該粒子を乗鞍に連結する手段を持ち、直径が約3000ミクロン以下で貫通孔のある多数のセラミックス粒子。
27. 当該粒子が一つの貫通孔を持つ請求の範囲第26項記載の多数の粒子。
28. 当該粒子が金属ブレスKによって形成されている請求の範囲第26項記載の多数の粒子。
29. 当該粒子が押し出し成形によって形成されている請求の範囲第26項記載の多数の粒子。
30. 当該粒子が2面の円筒円錐面と決まる円錐形の断面形状をしている請求の範囲第26項記載の多数の粒子。
31. 当該粒子の直径が約3000ミクロン以下で長さが約3000ミクロン以下の請求の範囲第30項記載の多数の粒子。
32. 当該貫通孔が直径約500ミクロン以下の請求の範囲第26項記載の多数の粒子。
33. 当該貫通孔を通るフィラメントを持つ請求の範囲第26項記載の多数の粒子。
34. 当該粒子が相互にかみ合う形をしている請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
35. 当該粒子がC字形、馬蹄形、釣り針形、8字形、L字形、及び星形から成るグループから選択された請求の範囲第34項記載の多数の粒子。
36. 当該粒子が金属、セラミックス、及びポリマーから成るグループから選択されている生涯適合性材料を含む請求の範囲第34項記載の多数の粒子。
37. 当該粒子が銅銀カルシウムを含む請求の範囲第34項記載の多数の粒子。
38. 当該銅銀カルシウムがヘイドロキシapatite、銅銀三カルシウム、及びそれらの混合物から成るグループから選択された請求の範囲第34項記載の多数の粒子。

- ループから選択されている請求の範囲第37項記載の多数の粒子。
39. 当該粒子が繊維密度の少なくとも90%の密度のヘイドロキシアパタイトを含む請求の範囲第38項記載の多数の粒子。
40. 相互にかみ合う牙を含む相互連結の手段を持つ多数の生体適合性粒子。
41. 相互連結されていても貫通孔のある多数の生体適合性粒子。
42. 柔軟に相互連結された多数の生体適合性粒子。
43. 生体適合性の柔軟な連結材料で相互連結された請求の範囲第42項記載の粒子を含む製品。
44. 当該の各粒子が貫通孔を持つ請求の範囲第43項記載の粒子。
45. 当該の柔軟な材料が当該各粒子の貫通孔を通り相互連結された粒子のストランドを作っているフィラメントを含む請求の範囲第44項記載の粒子。
46. (a) 当該各粒子の貫通孔を通る第1のフィラメント上に位置する貫通孔のある生体適合性粒子多数を各ストランドが含んでいる多数のストランド、及び
(b) 当該の多数のストランドを相互連結している材料を有することを特徴とする製品。
47. 当該の多数のストランドを相互連結している当該材料が第2のフィラメントを含む請求の範囲第46項記載の製品。

ることを特徴とする、貫通孔のあるセラミック粒子の製造法。

52. 貫通孔のある直径が約3mm以下のセラミック粒子を製造する方法にかいて、
セラミック前駆物質から射出成形可能な材料を形成させ、
当該の材料を使って直径が約3mm以下の円筒状の形をした生成形体を射出成形し、
当該生成形体がセラミック材料と成り、当該セラミック材料が少なくとも90%以上の焼き締めを達成するのに十分な強度と時間で当該生成形体を焼結することを特徴とする、貫通孔のあるセラミック粒子の製造法。
53. ウェブ状の製品を製造する方法にかいて、
貫通孔のある直径が約3mm以下のセラミック粒子多数を用意し、
柔軟な材料を当該粒子の貫通孔に通すことにより、セラミック粒子のストランドを形成させ、
当該のセラミック粒子のストランドをウェブ状の製品の形に形成させることを特徴とする、ウェブ状製品の製造法。
54. セラミック製品を製造する方法にかいて、
貫通孔のある平均直径が約3mm以下のセラミック粒子多数を用意し、
当該粒子を柔軟な生体適合性材料のウェブに散布

48. 当該の第2のフィラメントがその上に生体適合性で貫通孔のある粒子多数を持つている請求の範囲第47項記載の製品。

49. 生体適合性材料のウェブに結合された多数の生体適合性粒子を含む製品。

50. 貫通孔のある直径が約3mm以下のセラミック粒子を製造する方法にかいて、
流動的なセラミック前駆物質粒子多数を形成させ、
貫通孔を形成するためのマンドレルを中に持つ金型のかきみを用意し、
当該粒子を当該かきみに入れ、
当該かきみの中の当該粒子に約10000psi以上の圧力を加えて生成形体を得、
当該生成形体を少なくとも90%の焼き締めを得るだけの温度で焼結して当該セラミック粒子を得ることを特徴とする、貫通孔のあるセラミック粒子の製造法。

51. 貫通孔のある直径が約3mm以下のセラミック粒子を製造する方法にかいて、
セラミック前駆物質でセラミックを形成させ、
当該前駆物質を直径が約3mm以下の円筒状の形に製造し、
当該前駆物質がセラミック材料と成り、当該セラミック材料が少なくとも90%以上の焼き締めを達成するのに十分な時間当該セラミック粒子を焼結する

ことににより当該ウェブの上に当該粒子の層を生成させ、
当該粒子の層を当該柔軟材料のウェブに結合することを特徴とする、セラミック製品の製造法。

55. 生物学的組織を移植する方法にかいて、
直径が約3mm以下、弾性強度が少なくとも4ポンドで貫通孔のある多数のセラミック粒子を生物学的組織の中に移植することを特徴とする生物学的組織の移植方法。

56. 生物学的組織への移植方法にかいて、
各粒子が直径約3mm以下で柔軟な材料が当該セラミック粒子を他の当該セラミック粒子の少なくともひとつに相互連結している多数のセラミック粒子を含む製品を用意し、
当該製品を当該生物学的組織に移植することを特徴とする、生物学的組織への移植方法。

57. 歯の古い患者の歯槽底を增大させる方法にかいて、
相互連結の手段を持ち直径が約3mm以下で弾性強度が少なくとも約4ポンドの多数のセラミック粒子を歯床と粘膜の下で歯の古い再吸収された隆起の上に挿入することを特徴とする、歯槽底を增大させる方法。

58. 生物学的に移植された生体適合性粒子の移動を最小限にする方法にかいて、

平成 6.11.18 発行

手続補正書 (自稿)

特許法第17条第1項又は第17条の2の規定
による補正の掲載昭和62年特許願第503806号(特表平 1-
502642号、平成 1年 9月14日発行公衆特許
公報)については特許法第17条第1項又は第17条の2
の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。

Int.Cl. ¹	識別 記号	序内整理番号
A61L 27/00	J-7187-4C K-7187-4C	

請求の範囲

1. 生物適合性粒子が少なくとも一つに含有粒子が完全に被覆されている生物適合性粒子を含むことを特徴とする、細胞移植に有用な多数の粒子。
2. 当該粒子が表面を有する材料の微細膜に被覆された多数の粒子。
3. 当該粒子がハイドロキシアパタイト、炭素ナノチューブ、及びそれらの組合物から成るグループから選択された微細膜ナノチューブを含む請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
4. 当該粒子がビロリ微細膜ナノチューブ、炭素ナノチューブ、カルシウム・フッ素アパタイト、炭素ナノチューブ、炭素ナノチューブ、アルミナ、フルコニア、炭素ナノチューブガラス、ガラス微細膜、炭素微細膜、炭化ゲル、及び炭化ゲルから成るグループから選択された材料を含む請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
5. 当該粒子が約2000Åから1000Å以下の大きさを持つ請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
6. 当該粒子が約150Åから200Å以下の大きさを持つ請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
7. 当該粒子がセラミックス、金属、ポリマー、及びそれらの組合物から成るグループから選択された生物適合性材料を含む請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
8. 当該粒子が1項の範囲内所収で示される任意の数の粒子を有している請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
9. 当該粒子が繊維状を有するフィラメントを持つ請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
10. 当該粒子が被覆加工がなされた粒子を有している請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
11. 当該粒子がC字形、環状形、釣り針形、S字形、し字形、及び直線状から成るグループから選択された形状の請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
12. (a) 当該粒子の表面積を有する(1)のフィラメント上に収容する炭素粒子のある生物適合性粒子多数を有するストランドを有する多数のストランド、及

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和62年特許願第503806号

2. 発明の名称

生物適合性粒子及びそれらから作られた布状製品

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 セラムド コーポレーション

4. 代理人

住所 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号

新東武ビルディング503号 電話(03)5021-4500

氏名 (印) 弁護士 矢野 敏 郎

5. 補正により増加する発明の数 0

6. 補正の対象

請求の範囲

7. 補正の内容

別紙の通り



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ ~~BLACK BORDERS~~
- ☐ ~~IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES~~
- ☐ ~~FADED TEXT OR DRAWING~~
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.